Über die Beziehungen zwischen Ochronose und Alkaptonurie auf Grund zweier bemerkenswerter Fälle.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin,
Chirurgie und Geburtshilfe
der hohen medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Anton Henze
approb. Arzt aus Salzkotten.

Druck von Robert Noske, Borna-Leipzig
Großbetrieb für Dissertationsdruck
1916.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig am 11. Dezember 1916.

Referent: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. v. Strümpell.

Meiner Familie gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545814_0106

Im Jahre 1865 berichtete Virchow (1) auf der Naturforscherversammlung zu Hannover über einen seltsamen Befund bei der Sektion eines 67 jährigen Mannes, der wegen einer Kopfwunde eingeliefert war und bald darauf an Kreislaufinsuffizienz und Erschöpfung starb. Es bestand ein Aneurysma der Aorta; daneben aber zeigte sich eine eigentümliche Verfärbung der Knorpel, und zwar „sahen diese so dintenschwarz aus, als seien sie geradezu in gewöhnliche Dinte getaucht". Die Veränderung betraf vor allem die Rippenknorpel und Beckensynchondrosen; diese waren ganz schwarz, während die meisten Gelenkknorpel hellgrau, stellenweise rauchig erschienen; je tiefer der Schnitt führte, um so gesättigter war die Farbe. Bei feinen Schnitten fand sich nirgends wahres Schwarz, sondern teils gelbliches, teils rötliches Braun. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine gelbe bis braune Verfärbung, die gleichmäßig das Gewebe durchdrang und an der Interzellularsubstanz haftete und nur an den dunkelsten Stellen die Knorpelkapseln und -zellen betraf. Diese diffuse, homogene Veräfrbung fand er auch in manchen Bindegewebsteilen (Sehnen, Ligamenten) und ferner an der Intima der Aorta, besonders dort, wo sie der Media angelagert

ist. Alle betroffenen Gewebe befanden sich in einem irritativen Zustande, die Knorpel waren zum Teil ossifiziert, die Zellen der Knorpelgrundsubstanz gewuchert, die Arterien zeigten Sklerose mit endarteriitischen Flecken.

Auffallend war Virchow eine starke Veränderung der Gelenke: die Synovialis zeigte starke Vaskularisation und Hyperämie, an den Gelenkknorpeln waren einesteils Auswüchse, andernteils bis auf den Knochen dringende Substanzverluste. Am Kniegelenk bestanden schwarze Ekchondrosen der Synovialis, die stäbchenförmigen kristallinischen Abscheidungen ähnelten. Das Ganze machte ihm das Bild der Arthritis deformans.

Virchow nannte diese Verfärbung der Knorpel, die auch auf die sehnigen und ligamentösen Gebilde sowie auf die Intima der Aorta übergriff, Ochronose (ὠχρός = gelblich und νόσος = Krankheit). Es ließ sich aus den veränderten Geweben ein Farbstoff mit Ammoniak ausziehen, der gewisse Ähnlichkeit mit Hämatinderivaten hatte, eine geringe Menge Eisen enthielt und gegen Natronlauge und Schwefelsäure resistent war, dabei jedoch eine intensivere, brillantere Färbung annahm.

Der Verfasser dachte zuerst an Imprägnation mit Silbersalzen; die chemische Untersuchung fand jedoch weder Silber noch ein anderes Metall. Die Vermutung, daß es sich um einen den Hämatinderivaten nahestehenden Körper handele, glaubte er durch die Tatsache stützen

zu können, daß die gefäßreichsten Zonen am dunkelsten und auch die Intima der Gefäße beteiligt waren.

Virchow faßt die Veränderung auf als ein durch Intensität der Färbung ausgezeichnetes Beispiel der häufigen normalen Alterspigmentierung.

Bostroem (2) beschrieb 1891 einen ähnlichen Fall, der eine 44jährige Frau betraf, deren Tod auf Einklemmung eines Bruches zurückzuführen war. Die Sektion ergab eine Schwarzfärbung der Knorpel sowie der sehnigen und ligamentösen Apparate, desgleichen der fibrös verdickten sklerotischen Ventrikelklappen und der Aortenintima. Die Gelenke boten die Erscheinungen der Arthritis deformans, und zwar waren die regressiven Prozesse am Knorpelgewebe dort am stärksten ausgeprägt, wo die Verfärbung am intensivsten war. Im rechten Schultergelenk fand er zwei schwarze aus aufgefasertem hyalinen Knorpel bestehende linsengroße Gelenkkörperchen. Die kleinen Gelenke waren völlig frei.

Mikroskopisch fand er nicht nur wie Virchow diffuses homogenes Pigment, sondern auch körniges.

Die chemische Untersuchung desselben nach Lösung durch kochende Kalilauge ergab nach seiner Ansicht ein Melanin oder einen melaninähnlichen Farbstoff.

Bostroem hält die Verfärbung für eine Imbibition vom Blute her, jedoch nicht als Alterserscheinung, sondern als Folge einer abnormen Anhäufung von Blutfarbstoff im Kreislauf infolge einer oft eingeklemmt gewesenen Hernie. Dieses Pigment bleibe bei der durch

die regressive Veränderung hervorgerufenen Verlangsamung der Saftströmung in den entsprechenden Organen hängen und zumal in dem normalerweise schon einen langsamen Saftaustausch aufweisenden Knorpelgewebe. Er glaubt auch in Virchows Fall die Verfärbung auf die durch das Aneurysma bedingte Zirkulationsstörung zurückführen zu können.

Im folgenden Jahre veröffentlichte v. Hansemann (3) einen weiteren Fall. Nach der Anamnese bestand bei dem mit allgemeinen Ödemen eingelieferten 41 jährigen Mann seit 18 Jahren Ausscheidung von dunklem — beim Stehen noch nachdunkelndem — Urin. Der Urin war schwach sauer, enthielt Eiweiß und Hyalinzylinder. Die Sektion zeigte ausgesprochene Schwarzfärbung der Knorpel; die Gelenke waren frei von irgendwelchen regressiven Veränderungen. Es fanden sich kleine Cholestearinsteine ohne ochronotisches*) Pigment und Grieß. Hansemann spritzte Hunden aus den Geweben gewonnenen Farbstoff ein und erzeugte dadurch körniges braunes Pigment in den entsprechenden Lymphdrüsen.

Der Verfasser vermutet, daß der Farbstoff in gelöster Form im Körper erzeugt, von gewissen mit mäßigem Stoffwechsel versehenen Geweben in dieser

---

*) Pick (11) sagt ochronosisch, was wohl das Richtigere ist; da die Bezeihnung ochronotisch sich jedoch in der Literatur eingebürgert hat, behalte ich sie bei.

Form aufgesogen und festgehalten wird, an anderen Stellen dagegen durch die Zellen in körnigen bezw. diffusen Farbstoff umgewandelt wird. In den Urin geht er unverändert über.

Die Untersuchung des spektroskopisch indifferenten Farbstoffs durch Salkowski ergab nach Hansemanns Ansicht keinen Anhaltspunkt für einen Zusammenhang des Farbstoffs mit den Melaninen.

1899 teilen Hecker und Wolf (4) einen Fall mit, der einen 73jährigen Mann betraf, der seit 25 Jahren an Gelenkrheumatismus litt; es bestand seit langen Jahren Melanurie, nirgends ein Bluterguß. Die Sektion ergab schwere chronische Mitralendokarditis und Zerstörung aller Gelenkflächen, allgemeine Ochronose, auch an Dura mater cerebri und spinalis.

Die Autoren rechnen das im Urin und den Geweben befindliche Pigment, das sich in warmer verdünnter Natronlauge löste, insbesondere wegen seiner leichten Fällung durch Eisenchlorid zu den Melaninen, enthalten sich aber einer Äußerung über die Entstehung der Pigmentierung.

Heile (5) berichtet 1900 über zwei von ihm beobachtete ähnliche Fälle:

Eine 36jährige Frau, wegen geplatzter Tubargravidität operiert, starb an Peritonitis; die Sektion hatte folgendes Ergebnis: Retrosternale Lymphdrüsen mit goldgelben bis dunkelroten Schnittflächen, in Gallenblase Cholestearin-Pigmentsteine, Knorpel, Bauchaorten-

intima stark dunkel verfärbt, Gelenke frei von arthritischen Veränderungen, nur Gelenkknorpel von rauchgrauem Schleier überzogen.

Der zweite Fall Heiles bezieht sich auf eine 55jährige Frau mit altem Unterschenkelgeschwür, das häufig geblutet haben soll. Die Knorpel zeigen die dunkle Verfärbung, die Gelenke dagegen sind unverändert. Die Nebennieren in beiden Fällen frei.

Heile glaubt die Verfärbung in seinen Fällen nicht auf die Resorption von Blutergüssen (Bostroem) zurückführen zu können, da im ersten Fall der Bluterguß erst 4 Tage bestand und im zweiten die Blutung nach außen erfolgte, so daß keine Ansammlung und Resorption im Gewebe stattfinden konnte. Ein Bluterguß scheint ihm zur ochronotischen Pigmentierung daher weder notwendig noch auch genügend. Gegen die Annahme des Steckenbleibens des Pigments in den regressiv veränderten Geweben spricht die Feststellung der Verfärbung in vollkommen normalem Gewebe durch Hansemann. Er selbst fand Pigmentierung in normalen Gelenk- und Faserknorpeln, desgleichen auch im Gegensatz zu Bostroem in den völlig unveränderten Sehnen und der Aortenintima, ebenso in normalen Bindegewebszellen des Rippenknorpelmarks, in den unveränderten Periostzellen der Rippen und den gutgefärbten Zellen des periportalen Bindegewebes.

Heile ist daher der Ansicht, daß zur Aufnahme des Pigments die Organe nicht notwendig pathologisch

verändert sein müssen, sondern nimmt mit Virchow eine besondere Affinität des Knorpels und auch des Bindegewebes zu dem im Blute kreisenden Farbstoff an. Dieser imbibiert im Blute gelöst das Gewebe und lagert sich in den zelligen Elementen ab. Diese Anhäufung beginnt am Zellkern und erfolgt sich rückstauend auch um die Zelle und zwischen die Grundsubstanz. Je mehr Pigment aus dem Blut zugeführt wird, um so stärker ist die Ablagerung, weshalb gerade die den Markgefäßen anliegenden Knorpelzellen und die der Media benachbarten Intimazellen am stärksten mit Pigment beladen sind. Regressive Veränderungen an den Organen steigern noch diese Ablagerungen, wie die Färbung aufgefaserten Knorpels ergibt.

Er bezeichnet das Ganze als eine Art Hämochromatose, die nur die leimgebenden Substanzen im Körper befällt.

Für die Entstehung der Erkrankung nimmt er eine besondere Disposition an und denkt vor allem an eine gichtisch-rheumatische Diathese, zumal die bisher bekannten Fälle Kreislaufstörungen hatten und zum Teil starke Gelenkveränderungen aufwiesen.

Den Farbstoff, der sich völlig löst durch kochende verdünnte Kalilauge sowie in chlorsaurem Kali und Salzsäure, hält Heile für ein Melanin wegen seiner Fällbarkeit durch Eisenchlorid und des Fehlens jedes spektroskopischen Verhaltens. Er denkt an eine Überführung des im Blute kreisenden Chromogens in Mela-

nin auf dem Wege der Oxydation durch die Knorpelzellen, wie sie durch Ganghofner und Przibram (6) als Ursache für das Dunkeln des Urins bei Melanurie nachgewiesen wurde.

1902 beschreibt Albrecht (7) den Fall eines 47jährigen Mannes mit Melanurie und graublauer Verfärbung der inneren Höhlung der Ohrmuscheln; der Tod erfolgte an allgemeiner Tuberkulose. Die Sektion ergab außer umfangreichen tuberkulösen Veränderungen ochronotische Verfärbung aller Faser- und Gelenkknorpel, ohne daß diese irgendwelche makroskopisch erkennbaren pathologischen Veränderungen aufwiesen.

Im Gegensatz zu Bostroem und Hansemann stellte er, wie Heile, auch in der Leber Pigment fest; die Nebennieren waren frei.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich die stärkste Pigmentierung dort, wo der Knorpel deutliche Auffaserung zeigte und wo die Knorpelschichten dem Knochen unmittelbar aufgelagert waren.

Was die Quelle des Pigments angeht, so kann er sich den Ansichten der vorigen Autoren nicht anschließen: Gegen Virchows Auffassung einer gesteigerten normalen Alterserscheinung spricht das nicht als hoch zu bezeichnende Alter seines Falles sowie das des ersteren von Heile. Bostroems Ansicht kann er nicht beipflichten, da er wie Hansemann und Heile die Verfärbung auch in pathologisch völlig unveränderten Geweben feststellte. Die Erzeugung der Pigmentierung

durch Blutergüsse hält er schon deswegen für unwahrscheinlich, weil erstere nur sehr selten, letztere jedoch sehr häufig vorkommen, so daß doch wenigstens sehr oft Übergänge zu dieser tintenschwarzen Verfärbung des Knorpels gefunden werden müßten.

Heiles Ansicht von einer gichtisch-rheumatischen Diathese verwirft er wenigstens für Bostroems und seinen eigenen Fall, da die Veränderungen am Zirkulationsapparat in beiden Fällen doch zu gering seien.

Nach seiner Ansicht sind die vorliegenden Erklärungsversuche schon deswegen nicht haltbar, weil keinerlei Beweis für die Zugehörigkeit des Farbstoffs zu den Melaninen oder Hämatinen erbracht wurde und auch die Annahmen zur Erklärung der Quelle und Herkunft des Farbstoffs sich leicht widerlegen lassen und namentlich auf seinen Fall nicht zutreffen.

Albrecht nahm vielmehr mit Zdarek (8) einen Zusammenhang der Ochronose mit der von Bödeker 1859 zuerst beschriebenen Alkaptonurie an.

Diese Stoffwechselanomalie hatten Baumann und Wolkow 1891 genauer untersucht und im Urin ein Derivat eines Eiweißspaltproduktes des Tyrosins festgestellt, das sie Homogentisinsäure nannten, da sie synthetisch aus Gentisinaldehyd dargestellt werden konnte. Der Natur nach stellt sie Hydrochinon-Essigsäure dar, ein Isomer eines Brenzkatechinderivates. Nach heute geltender Anschauung bedarf es zur völligen Abspaltung des Tyrosins fermentativer Kräfte, die wir als Tyro-

sinase bezeichnen. Bei der Alkaptonurie tritt erstere nur unvollkommen ein, so daß wir es also mit einer Insuffizienz der Tyrosinase zu tun haben.

Beim Alkaptonuriker wird nach Albrechts Ansicht die Homogentisinsäure nicht weiter gespalten wie beim normalen Menschen, es tritt vielmehr eine Hemmung der Oxydation der Alkaptonsäuren ein.*) Sie kommen in den Kreislauf und werden im Urin ausgeschieden. In einigen Geweben, vor allem im Knorpel, verbinden sich diese Substanzen mit der Chondroitin-Schwefelsäure und dem Chondromukoid und bewirken eine Schwarzfärbung der Knorpel.

Die Versuche Zdareks aus dem noch in der Blase der Leiche befindlichen wenigen Urin die entsprechenden Säuren zu isolieren, schlugen fehl.

2 Jahre später berichtet Osler über 2 Brüder im Alter von 57 bezw. 49 Jahren, die Alkaptonuriker waren. Ersterer litt an Anämie, schwacher irregulärer Herztätigkeit, Rheumatismus mehrerer Gelenke, Heberdenschen Knoten. Es bestand kohlschwarze Verfärbung an Nase und Wangen, blauschwarze an Ohren, Flecken auf Skleren und Handrücken; die Erscheinungen bestanden seit über 10 Jahren.

Der Bruder zeigte blauschwarze Ohren und Flecken

*) Die von Kirk zuerst beschriebene Uroleucinsäure hat sich nach Untersuchungen von Abderhalden und Anderen als verunreinigte Homogentisinsäure erwiesen.

auf Skleren. Er starb an Pneumonie. In beiden Fällen fand keine Sektion statt.

Das Jahr 1906 bringt einen Bericht Popes (10) über eine 41 jährige Frau mit seit 12 Jahren durch starke Karbolumschläge behandeltem Unterschenkelgeschwür; seit 5 Jahren besteht zunehmende Verfärbung der Ohren, Skleren, der Haut des Gesichts und der Hände. Der Urin ist schwarz, frei von Zucker. Lungentuberkulose, starke Abmagerung, Tod an Erschöpfung.

Die Sektion fand harte sklerotische dunkle Nebennieren; die untersuchten Knorpel zeigten bläulichschwarze Farbe, und zwar im Gegensatz zu früheren Beobachtungen am intensivsten in der Mitte. Das Pigment war körnig, die verfärbten Knorpel und das Coriumbindegewebe waren völlig intakt.

Der Farbstoff im Urin ist durch Eisenchlorid fällbar; Pope scheint ihn nicht zu den Melaninen zu rechnen.

Picks (11) Fall betrifft eine 77 jährige Frau, die ebenfalls an einem Unterschenkelgeschwür litt, das sie seit etwa 20 Jahren mit Karbolumschlägen behandelte; in letzter Zeit Gicht und allgemeine Körperschwäche; seit einer Reihe von Jahren zunehmende braune Verfärbung des Gesichts, braune Flecken in Lidspalten, stahlblau schillernde Ohren, dunkelstahlblau erscheinende Hände. Tod nach Halbseitenlähmung. Die Sektion ergab ochronotische Veränderungen wie in allen früheren Fällen, auch an pathologisch nicht veränderten Geweben. Die

Färbung ist fast ausschließlich diffus; nur in einigen aufgefaserten hyalinen Rippenknorpelzellen auch körniges Pigment. Auffällig ist Pick die Beteiligung von Geweben, die von früheren Autoren als frei befunden wurden, so das Coriumbindegewebe (nur bei Pope erwähnt) im Gesicht und an den Händen, das Bindegewebe der Sklera bezw. Konjunktiva, das lockere Adventitiagewebe der Karotiden und Aorta, die glatten Muskelzellen des oberen Dünndarms, die quergestreiften des Herzens und der Körpermuskulatur und vor allem die Nieren, deren linke einige reine ochronotische Konkremente enthielt.

Pick glaubt nicht sicher entscheiden zu können, ob es sich bei dem Farbstoff um ein Hämatinderivat oder einen zur großen Gruppe der Melanine gehörenden Körper handelt. Er neigt der Ansicht zu, ihn als einen in allen wesentlichen Punkten den Melaninen nahestehenden Stoff ansprechen zu können.

Die Entstehung des Farbstoffs bringt er mit den durch die Karbolumschläge dem Körper zugeführten Phenolen in Zusammenhang. Diese bilden im Körper Resorzin und Hydrochinon, welche Stoffe dann durch die — im Körper vorhandene oder in ihrer Bildung angeregte — Tyrosinase in das Melanin der Ochronose übergeführt werden. Er bezeichnet die Erscheinung als „gleichsam mildeste Form der chronischen Karbolvergiftung".

Jedenfalls nimmt er für seinen und Popes Fall diese exogene Entstehung der Verfärbung an. Die Mög-

lichkeit eines endogenen Ursprungs (Einwirkung der Tyrosinase auf die Alkaptonsäuren) gibt er für manche Fälle zu, bekämpft aber Albrechts Ansicht, da diesem die Feststellung der Säuren nicht gelungen sei und bei vielen Alkaptonurikern bei der Sektion keine Ochronose gefunden werde. Er stützt seine Behauptung hauptsächlich mit dem negativen Versuch Langsteins (12), nach 12 Jahren aus dem von Hansemann aufbewahrten Urin sowie aus dem Knorpel von Picks Fall die Alkaptonsäuren darzustellen.

1907 beschreibt Clemens (13) den Fall eines 31jährigen an Tuberkulose zugrunde gegangenen Mannes mit sicher nachgewiesener Alkaptonurie und schon zu Lebzeiten auf Grund eigentümlicher Verfärbung der Nägel festgestellter Ochronose. Die Sektion bestätigte diese Annahme. Außer den Alkaptonsäuren wies er im Urin noch andere unbekannte Substanzen nach. Er glaubt an das Bestehen zweier größerer Gruppen von Ochronose, die eine kombiniert mit Alkaptonurie, die andere mit Melanurie; zwischen beiden bestehen verwandtschaftliche Beziehungen.

Wagner (14) gibt 1908 die Geschichte eines Mannes von 31 Jahren bekannt mit allgemeiner Tuberkulose und Alkaptonurie; die Sektion ergab Ochronose.

Dasselbe Jahr brachte den experimentellen Nachweis des Zusammenhangs der Ochronose mit der Alkaptonurie: Groß und Allard (15) nämlich gelang es, bei frisch der Leiche entnommenem Knorpel durch Einlegen

in Homogentisinsäure die echte ochronotische Verfärbung zu erzeugen, wobei sie alle Phasen der Imbibition verfolgen konnten, wie sie auch an der Leiche der Ochronotischen beobachtet werden. Sie zeigten also, daß das Knorpelgewebe eine Affinität für Homogentisinsäure hat und die Eigenschaft, sie zu absorbieren und daraus farbige Abbauprodukte zu bilden, die es in sich festhält.

Dieselben Autoren stellten ferner fest, daß im Urin, der mit Chloroform versetzt und unter Luftabschluß aufbewahrt wird, die Homogentisinsäure sehr bald verloren geht, sowie daß aus dem ochronotisch verfärbten Knorpel keine Homogentisinsäure herstellbar ist.

Diese beiden Feststellungen machen Picks Einwände gegen Albrechts Annahme hinfällig.

Groß und Allard unterzogen an Hand eines eigenen Falles*) alle bis dahin beschriebenen Ochronosefälle einer kritischen Prüfung und kommen zu der Schlußfolgerung, daß Alkaptonurie und Ochronose Erscheinungen ein und derselben Stoffwechselanomalie sind und in genetischem Zusammenhang stehen.

Für diese Auffassung bringt Umber (17) in seiner Bearbeitung der intermediären Stoffwechselstörungen einen schlagenden Beweis. Er berichtet über 2 Ge-

*) Die Untersuchungen beziehen sich auf einen Fall Landois' (16): 47jähriger Mann mit seit 14 Jahren beobachtetem dunklen Urin, seitdem auch rheumatische Beschwerden, Tod an Herzschwäche. Sektion bestätigte klinisch festgestellte Ochronose mit schweren arthritischen Veränderungen.

schwister von 51 bezw. 59 Jahren mit Alkaptonurie, deren Vater sowie 2 bereits verstorbene der übrigen 6 Geschwister Alkaptonharn ausschieden. Die 2 beobachteten Fälle zeigten deutlich Ochronose, was für ihre beiden verstorbenen Geschwister nicht mit Sicherheit nachzuweisen war. Von den nicht alkaptonurischen Geschwistern hatte jedenfalls keines irgendwelche Anzeichen von Ochronose. Besonders auffällig ist Umber auch das Vorhandensein starker arthritischer Beschwerden bei den Alkaptonurin ausscheidenden Mitgliedern der Familie, während die übrigen völlig frei davon waren.

Umber faßt diese Osteoarthritis deformans als eine Folge der lange bestehenden alkaptonurischen Stoffwechselstörung auf, die durch die Ochronose die Gelenke so schädigt, daß dadurch in vorgerückterem Alter die typischen arthritischen Erscheinungen zustande kommen. Dieselbe Ansicht vertrat auch Landois.

Wenn, wie es mehrfach der Fall war — Fürbringer (18), Stange (19), Moraczewski (20) —, weder klinisch noch bei der Sektion Ochronose bei Alkaptonurikern gefunden wurde, so findet Umber dies in dem verhältnismäßig jugendlichen Alter der Personen begründet; es handelt sich um 29-, 18- und 43 jährige Individuen.

Zur Ausbildung der Ochronose gehört nach seiner und Landois' Auffassung eine gewisse längere Einwirkung der Alkaptonsäuren, und „nicht jeder Alkaptonuriker erlebt seine Ochronose".

Da bei dem seltenen Vorkommen der Ochronose die Veröffentlichungen über beobachtete Fälle naturgemäß nur sehr spärlich sind, so erlaube ich mir die Krankengeschichte zweier eigener Fälle hier anzuschließen, zumal sie einen weiteren unleugbaren Beweis der Zusammengehörigkeit von Alkaptonurie und Ochronose erbringen sowie die Abhängigkeit der arthritischen Veränderungen von jenen erweisen und außerdem andere interessante Momente bieten.

Es handelt sich um eine 53jährige Frau und deren Bruder im Alter von 49 Jahren, beide in besten Verhältnissen lebend. Unter den 5 Geschwistern nehmen sie die 2. bezw. 4. Stelle ein. Die Großeltern waren stets gesund und wurden sehr alt; die Mutter war lange magenleidend und starb mit 65 Jahren an Krebs. Der Vater starb mit 67 Jahren an Rippenfellentzündung, ohne vorher jemals krank gewesen zu sein. Blutsverwandtschaft bestand weder bei Großeltern noch Eltern. Bei keinem der Vorstehenden waren jemals dunkler Urin oder rheumatische bezw. gichtische Beschwerden bemerkt.

Während die Geschwister meiner Patienten groß und kräftig und von heller Gesichts- bezw. Hautfarbe sind, zeigen letztere zeitlebens grazilen Körperbau und dunkle brünette Hautfarbe (wir dachten zuerst an Addisonsche Erkrankung).

Außer der im vorigen Jahre an Zuckerkrankheit

gestorbenen, im Alter zwischen meinen Fällen stehenden Schwester sind alle Geschwister völlig gesund.

Die Frau kam im Jahre 1913 gelegentlich einer Gallensteinoperation im Elisabethkrankenhaus zu Halle zur Beobachtung. Der Urin zeigte in wechselndem Grade dunkle Farbe, die beim Stehen von der Oberfläche aus nach unten hin fortschreitend noch zunahm.

Die chemische Untersuchung bestätigte unseren Verdacht auf Alkapton: positive Trommersche bezw. Fehlingsche Reaktion, negativer Ausfall der Nylanderschen Probe; Eisenchlorid erzeugte eine flüchtige Grün- bezw. Blaufärbung.

Die daraufhin vorgenommene genaue äußere Untersuchung stellte deutliche Blaufärbung des Innern der Ohrmuscheln fest, wie sie der Ochronose eigentümlich ist. (Die anschauliche Abbildung Umbers trifft auch für meine Fälle zu.)

Auf Befragen gibt die Patientin an, daß auch ihr um 3 bis 4 Jahre jüngerer Bruder dieselben Erscheinungen habe. Schon in frühester Jugend sei der Urin zeitweise dunkel gewesen und habe schwarze schwer zu entfernende Flecke in der Wäsche hinterlassen. Auch die Bettwäsche sei durch den Schweiß am Körper und Kopf dunkel gefärbt worden. Die Mutter sei schon sehr früh mit ihr und dem Bruder deswegen zum Arzt gegangen.

Seit mindestens 10 Jahren hat sie rheumatische Erscheinungen, die ihr immer mehr Beschwerden machten.

Beim Bruder ist das Krankheitsbild ein ähnliches; auch bei ihm ist in deutlicher Weise Blaufärbung in der Ohrmuschel sichtbar. Er schied zeitlebens fast immer gleichmäßig dunklen Urin aus, dieser war nur bei starker Flüssigkeitsaufnahme heller, dunkelte aber besonders schnell in der Wärme. Im Nachtgeschirr bildet sich ein fest der Wand anhaftender tiefschwarzer Satz. Zeitweise leidet er, besonders nach kaltem Trunk an Harnbeschwerden, bestehend in Verhaltung mit Tenesmus und Brennen beim Urinieren.

Vor etwa 20 Jahren war er wegen einer Spitzenaffektion in mehreren Heilstätten. 1911 bestand Nierenkolik mit Abgang eines Maulbeersteins. An rheumatischen Erscheinungen leidet er seit 20 Jahren in stets zunehmendem Maße.

Der chemische Alkaptonnachweis erfolgte wie bei der Schwester. Die Darstellung der reinen Homogentisinsäure gelang in beiden Urinen im hiesigen physiologischen Institut.

Beide Geschwister sah ich jetzt nach $3^1/_2$ Jahren im selben Ernährungszustand wieder.

Bei Frau R. haben die rheumatischen Beschwerden nur wenig zugenommen, ebenso die beobachtete Blaufärbung.

Der Bruder dagegen zeigt eine hochgradige Zunahme der Gelenkerscheinungen, die sich durch Behandlung mit Heißluft etwas gebessert haben. Bei Bewegung der Arme hört man das Knarren der Schultergelenke

schon aus einiger Entfernung. Die kleinen Gelenke sind frei. Zeitweise, besonders morgens in der Frühe, treten recht unangenehme bohrende Schmerzen in den Gelenken auf. Röntgenaufnahmen eines Knies und der Schultern zeigen alle Merkmale arthritischer Veränderungen.

Die Verfärbung seiner Ohren hat an Intensität zugenommen. Am Rande haben sich bläulich durchschimmernde tophiartige Verdickungen gebildet, die auf Druck empfindlich sind. Auch Skleren und Nägel zeigen jetzt bläulichen Ton.

Eine weitere besonders auffällige Änderung besteht darin, daß der Mann nach seiner Angabe um etwa 4 cm an Größe abgenommen hat, was mir beim Wiedersehen auch auffiel. „Die Kleider sind ihm zu lang geworden, die Rippen stehen auf den Hüften, und auf dem Bauche hat sich eine quer überhängende Falte gebildet."

Das Röntgenbild der Wirbelsäule ergibt eine geringe seitliche Verkrümmung derselben mit kaum verschmälerten Zwischenwirbelräumen.

Das einzige 11 jährige Töchterchen des obigen Herrn O. bekam schon mit 1 Jahr und auch jetzt noch nach gewissen Speisen, besonders nach Fleischsuppen und -saucen, am Körper mit Ausnahme des Gesichts rote pfennig- bis fünfmarkstückgroße, zum Teil ineinander übergehende juckende Flecken, auf denen sich, später platzende, mit gelber klarer Flüssigkeit gefüllte Blasen bilden. Die Abheilung erfolgt mit flacher, schrumpfender,

sich später zu braunen Flecken umbildender Narbe; die Flecken verschwinden nach einiger Zeit. Fieber besteht nicht.

Die 3 Kinder der Schwester weisen keine an Alkaptonurie und ihre Begleiterscheinungen erinnernden oder sonstigen Stoffwechselstörungen auf.

Die quantitative Analyse des Urins, die ich der Liebenswürdigkeit Professor Abderhaldens verdanke, ergab in einem Liter beim Herrn O. 5,345 g, bei der Schwester 3,134 g Homogentisinsäure; dabei ist zu bemerken, daß ersterer möglichst geringe Eiweißmengen genossen hat und die letztere sich in gewöhnlicher Weise ernährt. Es wäre also bei gleicher Ernährung der Unterschied ein wesentlich größerer gewesen.

Der Urin des Töchterchens erwies sich als frei von Homogentisinsäure.

Es handelt sich also um ein Geschwisterpaar, das in guten Verhältnissen als Nachkommen gesunder und nicht blutsverwandter Eltern und Großeltern geboren, schon in früher Jugend vor seinen 3 Geschwistern sich durch zierlichere Gestalt und dunklere Hautfarbe auszeichnete. Sehr bald wurde bei ihnen dunkler Urin beobachtet, der als Alkaptonharn aufzufassen ist. Ein Unterschied bestand in der Intensität der Farbe, die beim Bruder stets dunkler war als bei der Schwester. Bei beiden Geschwistern stellten sich später ochronotische Verfärbungen und Gelenkbeschwerden ein, und zwar beim Herrn O. mit dem 30. Jahre, während Frau R. erst im 40. davon

befallen wurde; bei ersterem haben dieselben gegenüber der Schwester viel bedeutendere Fortschritte gemacht.

Die quantitative Untersuchung des Urins ergab beim Bruder eine ungleich größere Menge von Homogentisinsäure.

Die 3 Geschwister zeigen weder Alkaptonurie, noch Ochronose, noch Gelenkerscheinungen.

Es ist dies ein strikter Beweis für die Zusammengehörigkeit dieser Krankheitsbilder und deren Abhängigkeit voneinander.

Ein fernerer Beleg für die Beziehung der Gelenkveränderungen zur Alkaptonurie liegt in der Tatsache, daß bei dem stärkere und intensivere Gelenkstörungen zeigenden Bruder die Homogentisinsäureausscheidung eine weit größere ist als bei der weniger unten diesen Beschwerden leidenden Schwester.

Diese Feststellung bestätigt auch die Annahme Landois', daß der Prozentgehalt des Urins an Homogentisinsäure ausschlaggebend sei für den Grad der Gelenkstörungen. Besonders hinzuweisen ist auch auf das Bestehen von Gallensteinen bezw. Nierensteinen bei beiden Patienten.

Auffällig ist der nicht unwesentliche Rückgang in der Körpergröße des Bruders, was nach dem klinischen Befunde weder durch die leichte Verkrümmung der Wirbelsäule erklärt wird, noch auch auf Veränderungen des Beckens oder des Schenkelhalses zurückgeführt werden kann. Nach meiner Ansicht liegt die Ursache

dafür in einer Einbuße oder dem Verluste der Stabilität der Zwischenwirbelscheiben. Die Röntgenaufnahme ergibt allerdings kaum einen Unterschied vom Normalen, was indessen nicht gegen meine Auffassung spricht, da die Aufnahme im Liegen gemacht wurde, wobei die Belastung der Wirbelsäule aufgehoben war. In der Literatur fand ich keine Angaben über gleiche Beobachtungen.

Ob die zeitweisen dysurischen Beschwerden in einem Zusammenhange mit der Homogentisinsäure stehen, wie Stange bei seinem 18 jährigen Patienten annahm, der stets bei stärkerer Alkaptonausscheidung Blasenbeschwerden bekam, möchte ich nicht entscheiden; die Möglichkeit ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, da die Erscheinungen bei der weniger Homogentisinsäure ausscheidenden Schwester niemals auftraten.

Weiter bemerkenswert ist das Auftreten einer anderen Stoffwechselkrankheit in der Familie, indem eine Schwester an Zuckerkrankheit erkrankte und daran zugrunde ging.

Die seltsamen urtikariellen Erscheinungen bei dem Töchterchen unseres Alkaptonikers sind mit großer Wahrscheinlichkeit auch als Stoffwechselstörung aufzufassen.

Erwähnenswert ist auch die Tatsache des Bestehens einer tuberkulösen Erkrankung, wie sie in so vielen Fällen von Alkaptonurie beschrieben ist; wahrscheinlich besteht auch hier ein gewisser Zusammenhang, indem

etwa die bestehende Stoffwechselstörung die Widerstandskraft des Körpers herabsetzt.

Zusammenfassung.

Fasse ich die Ergebnisse früherer und meiner eigenen Beobachtungen zusammen, so kann man folgendes als feststehende Tatsachen betrachten:

Die Alkaptonurie, bei welcher gewisse Eiweißkörper im Stoffwechsel nur bis zur Stufe der Homogentisinsäure umgesetzt werden, wird schon im frühen Kindesalter beobachtet; sie führt zur Ochronose, wozu sie allerdings langer und zwar jahrzehntelanger Zeit bedarf, so daß mancher Alkaptonuriker seine Ochronose nicht erlebt.

Als Begleiterscheinung oder im Gefolge der Alkaptonurie bezw. der Ochronose treten entsprechend der Stärke der Homogentisinsäureausscheidung früher oder später mehr oder weniger schnell zunehmende deformierende Gelenkveränderungen auf, die als rheumatische bezw. gichtische Beschwerden aufgefaßt werden.

An dieser Stelle möchte ich mir erlauben, meinem verehrten Chef, Herrn Sanitätsrat Dr. Aldehoff, der mich auf die Fälle aufmerksam machte und die Veröffentlichung anregte, sowie Herrn Prof. Winternitz für seine gütige Unterstützung bei der Arbeit meinen gehorsamen und ergebenen Dank auszusprechen. Desgleichen danke ich Herrn Prof. Abderhalden für sein freundliches Interesse und das liebenswürdige Entgegenkommen durch Ausführung der Analyse.

Literatur.

1. **Virchow,** Ein Fall von allgemeiner Ochronosis der Knorpel und knorpelähnlichen Teile. VirchArch. 1866 Bd. 37 S. 212.
2. **Bostroem,** Über die Ochronose der Knorpel. Virchow-Festschrift 1891.
3. **Hansemann,** Über Ochronose. Berl. Klin. Wochenschr. 1892 Nr. 27 S. 660.
4. **Hecker u. Wolf,** Ein Fall von Ochronose. Festschrift des 50jähr. Bestehens des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt 1899.
5. **Heile,** Über die Ochronose und die durch Formol verursachte pseudo-ochronotische Färbung der Knorpel. Virchows Archiv 1900 Bd. 160.
6. **Ganghofner u. Przibram** in Prager Vierteljahrsschrift 1876 S. 77.
7. **Albrecht,** Über Ochronose. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 23 S. 366. Wien 1902.
8. **Zdarek,** Über den chemischen Befund bei Ochronose der Knorpel. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 23 S. 379. Wien 1902.
9. **Osler,** Ochronosis. The Lancet 1904 S. 10.
10. **Pope,** A case of ochronosis. The Lancet 1906 S. 24.
11. **Pick,** Über die Ochronose. Berl. klin. Wochenschr. 1906 S. 478, 509, 556, 591.
12. **Langstein,** Zur Kenntnis der Ochronose. Hofmeisters Beiträge zur chem. Physiologie u. Path. 1904 Bd. 4 S. 145.
12. **Langstein,** Zum Chemismus der Ochronose. Berl. klin. Wochenschr. 1906 S. 597.

13. **Clemens,** Verhandlungen auf dem 24. Kongreß für innere Medizin 1907 S. 249.

14. **Wagner,** Über Ochronose. Zeitschr. f. klin. Med. 1908 Bd. 65 Heft 1 u. 2.

15. **Groß u. Allard,** Untersuchungen über Alkaptonurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1907 Bd. 64 Heft 3 u. 4.

15. **Groß u. Allard,** Alkaptonurie und Ochronose. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1908, XIX.

15. **Groß u. Allard,** Experimenteller Beitrag zur Pathogenese der Ochronose. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1908 XIX S. 384.

16. **Landois,** Zur Kenntnis der Ochronose. Virchows Archiv 1908 Bd. 193 S. 275.

17. **Umber,** Intermediäre Stoffwechselstörungen. Spez. Path. u. Ther. innerer Krankheiten, hrsg. von Kraus und Brugsch, 1913.

18. **Fürbringer,** Über einen Fall von Alkaptonurie. Berl. klin. Wochenschr. 1875 Nr. 23.

19. **Stange,** Fall von Alkaptonurie. Virchows Archiv 1896 Bd. 146 S. 86.

20. **v. Moraczewski,** Ein Fall von Alkaptonurie. Zentralbl. f. inn. Med. 1896 Bd. 17 S. 177.

Robert Noske, Borna-Leipzig, Großbetrieb für Dissertationsdruck.

Lebenslauf.

Als Sohn des Chemikers Ferdinand Henze wurde ich, Anton Henze, am 28. Februar 1885 zu Salzkotten in Westfalen geboren. Nach Vorbildung auf der Rektoratschule meines Geburtsortes besuchte ich das Kgl. Gymnasium zu Paderborn, das ich im Februar 1906 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich widmete mich dem Studium der Medizin zunächst zu Marburg. Am 1. April 1907 begann ich die Ableistung der Dienstpflicht mit der Waffe beim Infanterie-Regt. 116 in Gießen, woselbst ich gleichzeitig immatrikuliert war. Infolge einer in den ersten Monaten auftretenden akuten Mittelohreiterung, die eine Aufmeißelung notwendig machte und mich 3 Monate im Lazarett hielt, mußte ich meine Dienstzeit bis 1. April 1908 ausdehnen, blieb darauf in Gießen und bestand dort am Ende des 6. Semesters im Winter 1908/09 die ärztliche Vorprüfung. Nachdem ich dann noch ein klinisches Semester an gleicher Universität verweilt, ging ich für die übrigen Semester nach München. Meine Lehrer waren dort im wesentlichen die Geheimräte bezw. Professoren Bauer, Friedr. Müller, Exz. v. Angerer, Eversbusch, Döderlein, Kraepelin, Gruber,

Tappeiner und Borst. Am 22. März 1912 beendigte ich die Staatsprüfung zu München und nahm sofort die Praktikantentätigkeit im Landeshospital zu Paderborn auf, wo ich vorwiegend chirurgisch beschäftigt war. Seit Beendigung des vorgeschriebenen Jahres war ich Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung des Elisabethkrankenhauses zu Halle a. S. bis zum Ausbruch des Krieges. Ich stehe zurzeit als Oberarzt im Felde und bin ordinierender Arzt der äußeren Station eines Feldlazaretts im Westen, nachdem ich anfangs $^1/_2$ Jahr Truppenarzt war.